UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1970 Nº 157

MODES DE TERMINAISON DES LEUCÉMIES MYELOIDES CHRONIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

Par

MOHAMED HASSEN

Membres du Jury...

MM.	GADRAT	*Président*
	MONNIER	*Assesseurs*
	DOUSTE-BLAZY	
	BIERME	
	LE TALLEC	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. ABRIBAT

80, RUE HENRI-DESBALS

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0048

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
Assesseur (Médecine) ..... M. MONNIER
Assesseur (Pharmacie) ..... M. BREUILLAUD

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM.	MERIEL
Clinique médicale Sud		GADRAT
Clinique chirurgicale		FICAT
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		N...
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale		JAHIER
Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE Jacques
Anesthésie et réanimation		LARENG
Bacteriologie et virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM.	AUVERGNAT
Biophysique médicale B		BRU
Chimie biologique		VALDIGUIE Paul
Electro-Radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY Jean
Hématologie		RUFFIE Jacques
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Hygiène et médecine sociale		MONNIER
Immunologie		DUCOS
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Pathologie médicale		RIBAUT
Physiologie		LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Sémiologie et clinique médicale		LAPORTE Jacques
Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embryologie	MM.	GUILHEM
Anatomie pathologique		BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie		PLANEL
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Oto-rhino-laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY
Pneumo-phtisiologie		MEGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M.	FABRE Jean
Bactériologie - Parasitologie Virologie	Mme	LARENG
Biochimie médicale		VALDIGUIE Pre
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electroradiologie		PONS
Electroradiologie		ROULEAU
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Opntalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Neurochirurgie		ESPAGNO Jacqs
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et Thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET J.
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	MM.	SALVADOR M.
Radiologie		COMBES Pierre
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.
Pédiatrie génétique médicale		ROCHICCIOLI P.
Chirurgie générale		ESCAT Jean
		COSTAGLIOLA
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive		UTHEZA Guy
Urologie		PONTONNIER F.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP
Biophysique		GUIRAUD Robert
Physiologie		PAGES Bernard
Parasitologie		LARROUY
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang		BIERME Robert
Anatomie et organogénèse		JUSKIEWENSKI

AGREGES

Médecine générale	MM.	CALAZEL
—		RASCOL
—		LE TALLEC
Chirurgie générale		GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO Guy
Ophtalmologie		BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Psychiatrie ..... M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	N...
Chimie et analytique	MM. PITET
Toxicologie, hygiène et hydrologie	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique et Matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutique ..	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M. COUTURIER
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE
Toxicologie	M. BROUSSY Georges

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM. BERTRAND
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme LASCOMBES
Microbiologie	MM. MICHEL Georges
Pharmacodynamie	CROS Jean
Physiologie	DUMAS J.-Cl.
Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
Chimie biologique	SOULA Georges
Toxicologie	MALBOSC R.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 157

MODES DE TERMINAISON DES LEUCÉMIES MYELOIDES CHRONIQUES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

Par

MOHAMED HASSEN

Membres du Jury...

MM.	GADRAT	*Président*
	MONNIER	*Assesseurs*
	DOUSTE-BLAZY	
	BIERME	
	LE TALLEC	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. ABRIBAT

80, RUE HENRI-DESBALS

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME, A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRERE, A MES SŒURS

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A notre Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Voyez dans ce travail le témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil que vous nous avez réservé dans votre service. Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale

Vous nous avez fait l'honneur de nous accepter comme élève et de nous confier ce travail.

Nous espérons ne pas vous décevoir et garder toute votre confiance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie médicale

Vous nous avez accueilli chaleureusement durant deux années.

Nous vous en remercions.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BIERME

Maître de Conférences agrégé à la Faculté

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter de juger notre thèse.
Veuillez trouer ici le témoignage de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE TALLEC

Professeur agrégé de Médecine générale

Nous nous remercions de bien vouloir juger ce travail.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR PRIS

Chef de Clinique médicale

Vous avez largement participé à la préparation de cette thèse.
Vous nous avez montré en toute occasion votre dévouement, votre amabilité et votre sympathie.
Veuillez trouver ici l'expression de notre amitié.

A MES AMIS LES DOCTEURS
BEGAT, BIART ET CHAMPAGNAC

Soyez assurés de toute ma sympathie et de mon dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOKTAR AZAIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONEU

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Le mode de terminaison des leucémies myéloïdes chroniques peut se faire suivant deux grandes modalités :

— Transformation en leucémie aiguë,

— ou complication évolutive à type d'aplasie, d'hémorragie, d'infection ou de thrombose.

A propos de 48 observations de leucémies myéloïdes chroniques (L.M.C.) suivies dans le Service du Professeur GADRAT, nous avons relevé la fréquence respective de ces différentes évolutions terminales.

Nous avions pour but de voir avec quelle fréquence se produisait l'acutisation.

Ce mode de terminaison nous paraît mériter en effet une grande attention car :

— *d'un point de vue pratique,* son traitement reste aléatoire. Il serait intéressant d'en prévoir la survenue afin d'essayer d'enrayer l'évolution à un moment où le volume cellulaire leucoblastique reste peu important ;

— *d'un point de vue théorique,* la L.M.C. pourrait être considérée comme un état préleucémique.

Chapitre premier

METHODES ET MATERIEL D'ETUDES

Notre étude porte sur 48 cas de leucémie myéloïde chronique (L.M.C.) suivis tout au long de leur maladie à la Clinique Médicale du Professeur Gadrat, dans le département d'Hématologie, dirigé par le Professeur Monnier.

Tous les examens hématologiques (hémogramme, myélogramme, examens cytochimiques, etc...) ont été lus par le Docteur Bourse.

Le diagnostic de L.M.C. a été posé sur des critères :

A — CLINIQUES

B — BIOLOGIQUES

A — CLINIQUES

La splénomégalie résumait en général la symptomatologie clinique.

B — BIOLOGIQUES

1° La leucocytose supérieure à 100 000 éléments/mm^3, associée à une myélocytose périphérique (myéloblastes, promyélocytose, myélocytes, métamyélocytes).

2° La ponction biopsie osseuse qui montre l'absence d'ostéomyélosclérose.

3° Le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires dont le score est effondré.

4° Le caryotype qui montre la délétion d'un des bras longs d'un chromosome de la 21^e paire.

Dans la majorité de nos observations, la ponction biopsie osseuse, le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires et le caryotype n'ont pas été exploités de façon systématique.

Chapitre II

RESULTATS

Une analyse soigneuse de ces 48 cas dé L.M.C. nous a permis de classer les malades en deux groupes distincts :

I. - MALADES ATTEINTS DE L.M.C. DECEDES EN TRANSFORMATION AIGUE

Nous définirons la transformation aiguë ou acutisation par la présence dans le sang périphérique ou dans la moelle d'un pourcentage supérieur ou égal à 25 % de myéloblastes et de promyélocytes.

Nous avons retenu 27 cas sur 48 qui répondent à cette définition.

II. - MALADES ATTEINTS DE L.M.C. DECEDES EN DEHORS DE TOUTE TRANSFORMATION AIGUE

Ces accidents terminaux, retrouvés dans 21 observations, sont :

— des hémorragies viscérales ou autres,

— des thromboses,

— une aplasie médullaire définie comme une pancytopénie périphérique avec une moelle pauvre,

— des infections survenant en dehors de toute aplasie médullaire patente.

A propos de chacune de ces complications terminales, nous avons

cherché quel était l'aspect de la L.M.C. devant laquelle on était en présence, la nature exacte et le mode d'évolution de ces complications.

Nous avons étudié successivement :

A — L'ASPECT GENERAL DE NOS OBSERVATIONS DE L.M.C

B — LA TRANSFORMATION AIGUE

C — LES AUTRES MODES DE TERMINAISON

A — ASPECT GENERAL DES L.M.C.

Parmi ces 48 cas de L.M.C., nous avons retenu 27 cas dont l'évolution terminale paraît être due à une transformation aiguë et 21 cas dont l'évolution terminale paraît être due à d'autres complications.

Nous allons exposer les données générales qui accompagnent ces deux grands groupes de complications en voyant successivement les relations qui unissent l'une à l'autre.

1° *L'âge moyen*
2° *Le sexe*
3° *La durée d'évolution*
4° *La leucocytose de départ*
5° *La basophilie moyenne de départ*
6° *La leucoblastose de départ*
7° *Les plaquettes de départ.*
8° *Le traitement*

1° *L'âge moyen*

L'âge moyen des malades décédés en transformation aiguë, est de 38 ans avec des extrêmes allant de 13 à 59 ans.

L'âge moyen des malades décédés en dehors de la transformation aiguë est de 51 ans avec des extrêmes allant de 18 à 72 ans.

Il semble donc que l'âge moyen des malades ayant une acutisation de la maladie soit plus bas que celui des autres malades.

2° *Le sexe*

Sur 48 cas de L.M.C., il y avait une répartition égale d'hommes et de femmes.

Sur les 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë, il y avait 15 femmes pour 12 hommes.

Sur les 21 cas de L.M.C. décédés en dehors de la transformation aiguë, il y avait 9 femmes pour 12 hommes.

Le sexe ne semble en rien influencer le mode de terminaison des L.M.C.

3° *La durée d'évolution*

Deux paramètres nous retiendront :

a) La médiane de survie globale. C'est le temps au bout duquel 50 % des malades sont encore en vie.

Dans notre étude, cette médiane de survie globale est de 34 mois avec des extrêmes allant de un mois à 12 mois. Ceci est résumé sur la courbe de la page 18.

b) La médiane de survie pour chacun des 2 modes de terminaison.

Les malades décédés en transformation aiguë ont une médiane de survie de 36 mois avec des extrêmes allant de 12 à 120 mois.

Les malades décédés en dehors de toute transformation aiguë ont une médiane de survie de 20 mois avec des extrêmes allant de 1 à 42 mois.

Il semble que les malades décédés en transformation aiguë aient la médiane de survie la plus longue.

Nous n'avons pas trouvé de cas de transformation aiguë dans le courant de la première année d'évolution de la maladie.

4° *La leucocytose de départ*

16 malades sur 27 en transformation aiguë avaient une leucocytose de départ supérieure à 200 000 éléments par mm^3.

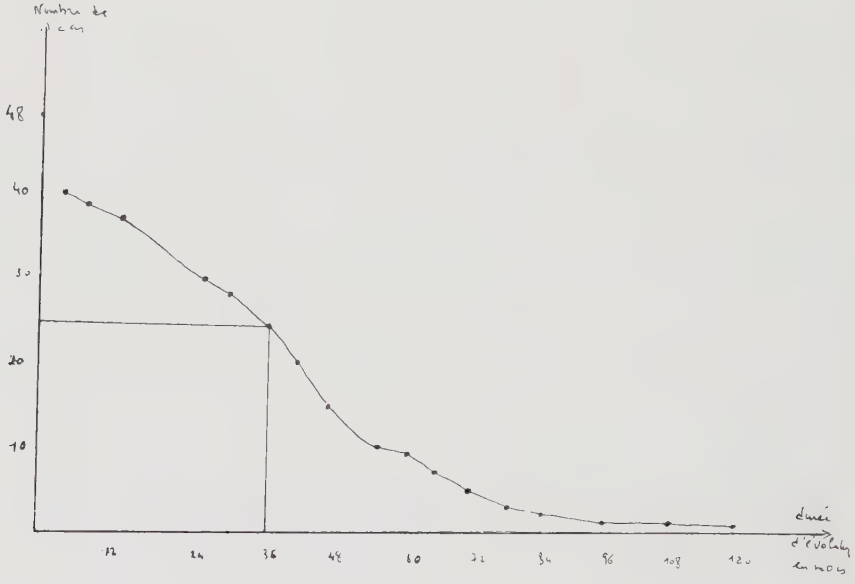
10 malades sur 21 en dehors de la transformation aiguë avaient une leucocytose de départ supérieure à 200 000 éléments par mm^3.

Cette différence ne paraît pas statistiquement valable pour tenir compte du taux de la leucocytose de départ dans l'établissement du pronostic ou mieux, la prévision du mode de terminaison d'une L.M.C.

5° *La basophilie moyenne de départ*

La basophilie moyenne de départ des malades atteints de L.M.C., décédés en transformation aiguë est de 1 220 par mm^3.

La basophilie moyenne de départ des malades atteints de L.M.C., décédés en dehors de la transformation aiguë est de 1 030 mm^3. Cette donnée ne semble pas intervenir dans la prévision du mode de terminaison de ces L.M.C.



MEDIANE DE SURVIE GLOBALE

6° *La leucoblastose de départ*

En ce qui concerne les malades décédés en transformation aiguë, elle est de 5 420 par mm^3.

En ce qui concerne les malades décédés en dehors de toute transformation aiguë, elle est de 7 400 par mm^3.

Il paraît difficile d'accorder une valeur à la leucoblastose de départ de ces L.M.C., en dehors d'un chiffre élevé.

En effet, il semble qu'un taux de leucoblastes supérieur dès le début à 25 % définisse les leucémies myéloïdes subaiguës, dont l'évolution est tout à fait différente des L.M.C. typiques.

Nous les avons exclues de cette étude.

7° *Les plaquettes de départ*

Sur 27 malades décédés en transformation aiguë, il n'y avait aucun malade thrombopénique au moment de la découverte de la L.M.C., 15 malades avaient un chiffre de plaquettes compris entre 200 000 et 500 000 par mm^3, et 8 malades avaient un chiffre de plaquettes supérieur à 500 000 par mm^3.

Sur les 21 malades décédés en dehors de toute transformation aiguë, deux étaient thrombopéniques d'emblée. Onze avaient un chiffre de plaquettes compris entre 200 000 et 500 000 par mm^3 et cinq un chiffre de plaquettes supérieur à 500 000 par mm^3.

Il ne paraît pas possible d'accorder une valeur au chiffre des plaquettes au début, quant à la prévision du mode de terminaison.

8° *Le traitement*

Parmi les malades décédés en transformation aiguë, on relève :

— 15 malades qui ont reçu une chimiothérapie isolée par le *Misulban.*

— 12 malades qui ont reçu un traitement mixte radiothérapique et chimiothérapique.

Parmi les malades décédés en dehors de la transformation aiguë, nous retrouvons 9 malades qui ont été traités par le *Misulban,* 7 malades qui ont été traités par la radiothérapie et la chimiothérapie, 1 malade qui a été traité par la radiothérapie isolée et 4 malades qui n'ont reçu aucun traitement.

Nous ne pouvons, là non plus, conclure à une éventuelle influence du traitement sur le devenir des leucémies myéloïdes chroniques.

Au terme de cette étude, utilisant toutes les données de base, nous

pouvons retenir comme facteurs influençant le mode de terminaison de ces L.M.C.

— *L'âge moyen des malades*

La transformation aiguë paraît plus fréquente chez les malades jeunes.

— *La médiane de survie*

L'acutisation se produit après un délai d'évolution qui dépasse dans la règle deux ans.

B — LA TRANSFORMATION AIGUE DES LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

Nous nous sommes attachés à rechercher quel était l'aspect clinique et hématologique de la transformation aiguë, les modifications qui pourraient précéder celle-ci de plusieurs mois et qui pourraient être considérées comme des signes prémonitoires.

Nous étudierons successivement les signes prémonitoires de la transformation aiguë, puis la transformation aiguë elle-même.

1° *Signes prémonitoires de la transformation aiguë*

a) signes cliniques
b) signes hématologiques

2° *La transformation aiguë proprement dite*

a) signes cliniques
b) signes hématologiques

1° *Signes prémonitoires de la transformation aiguë*

Toutes les modifications cliniques ou hématologiques survenues dans les six mois qui précèdent la transformation aiguë peuvent être *a priori* considérées comme des signes prémonitoires.

Ces signes prémonitoires manquent rarement :

a) *signes cliniques*

Sur les 27 malades en transformation aiguë, nous avons retrouvé 17 malades qui présentaient un certain degré de pâleur, 13 qui avaient accusé un amaigrissement notable, 14 qui présentaient un état fébrile aux alentours de 38° C, 38° 5 C, résistant à différents antibiotiques.

A un moindre degré, nous avons retrouvé 4 malades qui présentaient des douleurs osseuses et 3 malades des adénomégalies.

Nous résumons dans le tableau suivant ces différentes données cliniques.

Signes cliniques prémonitoires de la transformation aiguë	*Nombre de cas* *
PALEUR	17
ETAT FEBRILE	14
AMAIGRISSEMENT	13
DOULEURS OSSEUSES	4
ADENOPATHIES	3

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

Nous pourrons retenir comme signes cliniques prémonitoires particulièrement fréquents de l'acutisation :

— la pâleur

— la température

— l'amaigrissement.

Il est frappant de constater dans la règle, le caractère brutal de leur apparition.

b) *signes hématologiques*

— les globules rouges.

Le chiffre des globules rouges dans les six mois qui précèdent la transformation est résumé dans le tableau suivant.

Globules rouges/mm³	*Nombre de cas* *
3 500 000	10
2 500 000 à 3 500 000	10
1 000 000 à 2 500 000	2
1 000 000	1

* Sur 27 dossiers retenus de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

L'anémie laisse donc présager, dans 13 cas, la survenue de cette transformation.

— *les globules blancs*

Nous résumerons le chiffre des globules blancs par mm³ dans le tableau suivant.

Globules blancs/mm³	*Nombre de cas **
0 à 1 000	1
10 000 à 50 000	13
50 000 à 100 000	1
100 000 à 200 000	1
200 000	2

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

Dans la majorité des observations, le chiffre des leucocytes varie entre 10 000 et 50 000 éléments par mm³. Ceci est à opposer à la leucocytose de départ des leucémies myéloïdes chroniques qui est en général supérieure à 200 000 éléments par mm³.

— *les plaquettes*

Nous avons retrouvé une proportion importante de malades thrombopéniques (voir tableau suivant).

Plaquettes/mm³	*Nombre de cas **
0 à 50 000	8
50 000 à 100 000	4
100 000 à 200 000	4
200 000 à 500 000	4
500 000	2

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

Ainsi apparaît déjà l'importance pronostique qu'il faut attacher à la survenue d'une thrombopénie en dehors des accidents thérapeutiques.

— *la leucoblastose*

17 malades sur 27 présentaient une leucoblastose moyenne de 500/mm³, avec des chiffres extrêmes allant de 60 à 40 000/mm³.

— *la basophilie moyenne*

La basophilie moyenne est de 50 éléments par mm³ avec des extrêmes allant de 24 à 1 308/mm³.

Ce n'est donc que dans de rares cas qu'une poussée de basophilie a été contemporaine de la transformation.

2° *La transformation aiguë proprement dite*

Définie comme étant la présence d'un pourcentage de leucoblastes et de promyélocytes supérieur ou égal à 25 % dans le sang périphérique ou dans la moelle, cette transformation aiguë comporte un certain nombre de signes cliniques et hématologiques.

a) *signes cliniques*

— *la rate,* qui était normale ou légèrement hypertrophiée, voit son volume augmenter brutalement ; ceci est retrouvé dans 21 observations sur 27.

— *la température élevée,* avec ou sans signes infectieux, est retrouvée dans 21 cas sur 27.

— *les signes hémorragiques* (purpura, hématomes, épistaxis, gingivorragies) sont présents dans 18 cas.

— *l'altération diffuse de l'état général,* faite de pâleur, d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement, est retrouvée dans 17 observations.

— Plus rarement, nous avons relevé des *douleurs osseuses diffuses* (4 cas) et des adénomégalies (3 cas). Cependant, ces deux derniers symptômes ne se retrouvaient que dans les transformations aiguës.

Tous ces signes sont résumés dans le tableau suivant.

Signes cliniques	*Nombre de cas* *
Augmentation du volume de la rate	21
Température	21
Hémorragies	18
Altération de l'état général	17
Douleurs osseuses	5
Adénomégalies	3

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

SIGNES CLINIQUES DE LA TRANSFORMATION AIGUE

b) *signes hématologiques*

Le signe le plus important, apparu dans les six mois environ précédant le décès, étant le pourcentage de myéloblastes et de promyélocytes supérieur ou égal à 25 % des éléments de la série granulocytaire, nous retiendrons en outre

— *Le chiffre des globules rouges.*

Il est résumé dans le tableau suivant.

Globules rouges/mm³	*Nombre de cas* *
3 500 000	7
2 500 000 à 3 500 000	8
1 000 000 à 2 500 000	8
1 000 000	1

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

Nous pouvons dire qu'à ce stade de la maladie, les trois quarts des malades sont anémiques.

— *les globules blancs*

Leur valeur est résumée dans le tableau suivant :

Globules blancs/mm³	*Nombre de cas* *
0 à 1 000	2
1 000 à 10 000	5
10 000 à 50 000	8
100 000 à 200 000	3
200 000	4

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

La leucocytose est donc moins élevée qu'au début de la maladie. Il n'est pas rare d'assister à une réascension de ce chiffre lors de la poussée leucoblastique.

— *les plaquettes*

Dans 20 cas sur 26, les malades sont thrombopéniques. Les résultats sont exprimés dans le tableau de la page 21.

Plaquettes/mm³	*Nombre de cas* *
0 à 50 000	17
50 000 à 100 000	3
100 000 à 200 000	2
200 000 à 500 000	4

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

CHIFFRE DES PLAQUETTES LORS DE LA TRANSFORMATION AIGUE

— *la basophilie*

La basophilie moyenne chez 13 malades sur 27 est de 655 avec des chiffres extrêmes allant de 24 à 4 664/mm³.

— *la nature des leucoblastes*

Chez les 27 malades décédés en transformation aiguë, nous avons retrouvé :

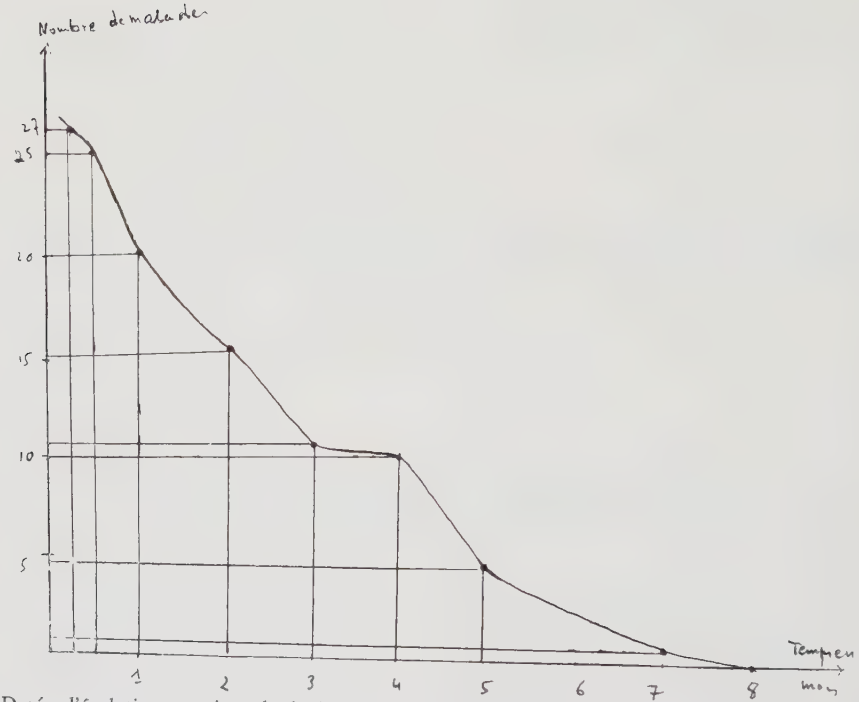
- 20 fois des myéloblastes
- 4 fois des lymphoblastes
- 3 fois des leucoblastes indifférenciés

La lignée cellulaire à laquelle appartenaient les leucoblastes ou dans le sang périphérique ou dans la moelle, n'a pu être précisée avec certitude pour tous les malades.

A côté des myéloblastes pour lesquels existaient des critères cytologiques et cytochimiques formels (PEROXYDASES +), on trouvait des cellules d'aspect très indifférencié, dystrophiques, évoquant l'hémocytoblaste avec une chromatine fine, des nucléoles bien marqués et un cytoplasme basophile abondant sans granulations.

Dans quatre cas, il s'agissait de leucoses simples lymphoblastiques avec, outre des critères cytologiques classiques, une cytochimie évocatrice (PEROXYDASES —, P.A.S. +).

POUR CONCLURE, NOUS ALLONS ETUDIER LA DUREE D'EVOLUTION VRAIE ET APPARENTE DE CES L.M.C. ACUTISEES ET L'ACCIDENT TERMINAL DIRECTEMENT RESPONSABLE DU DECES DU MALADE.



Durée d'évolution « vraie » de la leucose aiguë terminale depuis le début clinique apparent

Durée d'évolution apparente de la leucose aiguë terminale depuis le diagnostic de transformation aiguë.

— *la durée d'évolution vraie de la leucose aiguë terminale.*

La durée moyenne est d'environ deux mois et demi avec des extrêmes allant de huit jours à huit mois. Ceci est résumé dans la courbe page 26.

— *la durée d'évolution apparente de la leucose aiguë terminale.*

Elle est en moyenne de quatre mois avec des extrêmes allant de un mois à onze mois. Ceci est résumé dans la courbe de la page 26.

— *Mode de terminaison*

Nous allons résumer toutes les données dans le tableau suivant.

Mode de terminaison	*Nombre de cas* *
Tableau infectieux	4
Hémorragie digestive	6
Altération de l'état général	5
Coma	3
Collapsus cardio-vasculaire	2
Bronchopneumopathie	3
Hémorragie méningée	2
Aplasie fébrile	2

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en trnsformation aiguë.

En fait, ces accidents terminaux sont difficiles à préciser dans leurs modalités exactes par manque de vérification post-mortem.

Ils paraissent semblables à ceux retrouvés dans les leucémies aiguës.

C — LES AUTRES MODES DE TERMINAISON

Nous résumons dans le tableau suivant, le mode de terminaison des 21 malades décédés en dehors de toute transformation aiguë.

Mode de terminaison	*Nombre de cas* *
Hémorragie	2
Aplasie fébrile	5
Infection	7
Thrombose	7

* Sur 21 cas de L.M.C. décédés en dehors de toute transformation aiguë.

1° *Hémorragie*

L'hémorragie dans les deux cas était d'origine digestive, survenant chez des malades porteurs d'ulcère de l'estomac.

Le chiffre des globules blancs était pour l'un des malades compris entre 1 000 et 10 000/mm^3 et pour l'autre, compris entre 10 000 et 50 000/mm^3.

Un malade seulement était thrombopénique.

La moelle était riche dans les deux cas et la rate très augmentée de volume.

La durée de survie n'a pas dépassé trois mois.

2° *Thrombose*

Sur les 7 cas de thrombose, nous avons :

— un coma de type vasculaire,
— une pyléthrombose,
— une anurie avec thrombose des veines rénales.
— deux infarctus spléniques,
— un infarctus du myocarde,
— une thrombose des vaisseaux de la moelle dorso-lombaire avec paraplégie.

La leucocytose dans ces cas de thrombose est élevée. Dans un cas seulement, le chiffre des globules blancs était compris entre 1 000 et 10 000 éléments/mm^3.

Deux malades étaient thrombopéniques.

La moelle pratiquée chez quatre malades sur sept était très riche.

L'augmentation de volume de la rate est notée chez tous les malades.

Quant à la durée de survie, elle a été toujours très courte sauf dans un cas.

Ceci est résumé dans le tableau suivant.

Durée d'évolution	*Nombre de cas* *
3 jours	1
10 jours	2
1 mois	3
3 mois	1

* Sur 27 cas de L.M.C. décédés en transformation aiguë.

3° *Infection*

Nous résumons dans le tableau suivant toutes les données concernant ce mode de terminaison.

Globules blancs/mm³	*Plaquettes/mm³*	*Moelle*	*Rate*	*Durée de survie*
550 000	240 000	riche	↗	3 jours
40 000			normale	20 jours
120 000	90 000	riche	↗	1 mois
3 400	60 000	riche	↗	1 mois
44 000	144 000	riche	↗	3 mois
19 600		riche	↗	3 mois
182 000	38 400	riche	↗	4 mois

4° *Aplasie*

Définie comme une pancytopénie périphérique avec une moelle pauvre, cette aplasie a été l'accident terminal dans cinq cas.

Nous résumons dans le tableau ci-contre tous les éléments concernant cette aplasie.

G.R./mm³	*G.B./mm³*	*Plaquettes/mm³*	*Moelle*	*Rate*	*Durée de survie*
			pauvre	↗	20 jours
1 900 000	45 000	30 000		normale	1 mois
			pauvre	↗	3 mois
1 100 000	1 000	4 400	pauvre	normale	3 mois
1 900 000	400	4 800	riche	↗	6 mois

Les aplasies sont toutes décédées dans un tableau fébrile. L'infection paraît avoir été la cause directe du décès.

Chapitre III

COMMENTAIRES

De nombreux auteurs considèrent que la transformation leucoblastique est l'évolution inéluctable de toute leucémie myéloïde chronique (Bousser-Wintrobe).

Ils considèrent les autres causes de décès comme accidentelles : infection, aplasie thérapeutique, accident vasculaire thrombotique.

Il nous semble que cette attitude est très valable : au fur et à mesure que les thérapeutiques se sont faites plus efficaces, on assiste dans les différentes publications à une augmentation du pourcentage de ces transformations.

C'est ainsi qu'à l'heure actuelle on cite une telle transformation comme survenant dans 50 à 70 % des cas.

L'analyse succincte de la littérature consacrée à ces problèmes nous permet de faire un certain nombre de commentaires qui seront regroupés en deux grands chapitres :

1° La transformation leucoblastique des L.M.C.

2° Les autres accidents terminaux.

I. — LA TRANSFORMATION LEUCOBLASTIQUE DES L.M.C.

Deux grands problèmes nous paraissent devoir être envisagés.

A — Celui du tableau clinique et d'un éventuel diagnostic précoce.

B — Les aspects hématologiques (cytologiques et cytochimiques) nous feront déboucher sur des considérations physio-pathologiques.

A — Le tableau clinique de la transformation leucoblastique.

En période de pleine évolution, il apparaît relativement monomorphe.

C'est celui que l'on rencontre habituellement dans les leucémies aiguës.

L'altération de l'état général est ici majeure.

Le malade est anorexique et fatigué.

Il présente une température désarticulée.

La pâleur cutanéo-muqueuse s'associe à un syndrome hémorragique : ecchymoses et purpura.

Des douleurs osseuses diffuses, souvent intenses, contribuent à la dégradation de l'état général.

A l'examen clinique il est fréquent de retrouver une grosse rate et des adénopathies superficielles, fermes, mobiles, non douloureuses.

Très évocatrices sont les infiltrations cutanées nodulaires et hémorragiques.

Les complications habituelles aux leucémies aiguës sont alors le mode de terminaison de l'affection :

— D'abord des infections : le plus souvent à type de septicémie aiguë à germes à gram négatifs.

— Ensuite des hémorragies viscérales : surtout neurologiques ou digestives.

Ces deux grands tableaux cliniques peuvent très bien survenir au cours d'une aplasie thérapeutique.

Il nous a paru plus intéressant de voir s'il était possible de prévoir la survenue de tels incidents.

A. Karanas s'est attaché à une telle détermination qui ne manque pas d'intérêt car il est possible qu'une thérapeutique puisse en modifier l'évolution en retardant les effets de « l'explosion leucoblastique » qu'adopte souvent cette complication.

Il semble important d'accorder une énorme valeur à trois signes principaux :

— une asthénie progressive

— une anémie brutale

— l'apparition d'un état fébrile non expliqué par un foyer infectieux quelconque.

Les trois signes ont été retrouvés chez les trois quarts de nos malades.

L'apparition d'adénopathies, l'augmentation subite du volume de la

rate, la survenue d'un purpura sont plus rarement notées, mais méritent néanmoins une grande attention.

Quant aux douleurs osseuses, elles ne sont pas toujours en rapport avec une telle évolution.

Un de nos malades présente ainsi de telles douleurs depuis plusieurs mois sans que nous ayons réussi à mettre en évidence une leucoblastose médullaire.

Il est possible que ces douleurs traduisent une prolifération leucoblastique localisée.

Il serait souhaitable de faire des ponctions médullaires au niveau de ces foyers douloureux et éventuellement d'en faire une irradiation localisée.

On pourrait ainsi éviter une transformation leucoblastique.

Au total, la transformation leucoblastique des L.M.C. possède peu d'originalité lorsqu'elle est en pleine évolution.

Il nous paraît par contre intéressant d'attacher la plus grande importance à l'apparition inopinée ou progressive de trois symptômes cliniques :

— L'anémie se produisant sans traitement ou même avec le « Myleran » (qui donne rarement de tels incidents).

— Une asthénie avec anorexie.

— Une température élevée.

Ce tableau clinique trouve sa confirmation dans un certain nombre de complications hématologiques que nous allons maintenant envisager.

B. — Aspects hématologiques de la transformation

En période de pleine évolution, l'hémogramme est constamment modifié. Il est semblable à celui d'une leucémie aiguë avec :

— anémie normochrome normocytaire ;

— leucocytose habituelle avec basophilie fréquente mais discrète, beaucoup plus qu'en pleine période évolutive, du moins dans la majorité des cas ;

— leucoblastose franche ;

— thrombopénie majeure.

Le médullogramme confirme ce diagnostic en montrant l'envahissement par des cellules leucoblastiques.

Ces mêmes leucoblastes peuvent se retrouver dans un ganglion augmenté de volume ou dans un infiltrat cutané.

Dans tous nos cas, il n'y avait aucune cellule intermédiaire entre

les leucoblastes et les cellules matures rencontrées sur l'hémogramme ou dans la moelle. Le même fait est signalé par tous les auteurs (BAUTERS).

Les modifications hématologiques, qui laissent présager de la transformation leucoblastique, ont beaucoup plus d'importance pratique.

— La thrombopénie survenant à distance d'un traitement par le Misulban est de loin le signe le plus évocateur d'une telle évolution. Elle est souvent notée de façon progressive.

— Une anémie a également été retrouvée dans les six mois qui précédaient cet événement dans plus de la moitié de nos cas..

— Une ascension de la basophilie de base signalée par de nombreux auteurs (Jean BERNARD et SELIGMAN) revêt en fait une moins grande valeur. Nous ne l'avons pas retrouvée dans nos dossiers.

— Une augmentation souvent subite et franche de la leucocytose peut être le premier signe de cette transformation.

Elle résiste au Misulban et l'on voit le nombre de leucoblastes augmenter dans la circulation périphérique. Il ne faut cependant pas s'attendre à une leucoblastose franche au départ car les modifications périphériques se produisent toujours à retardement par rapport aux modifications médullaires. Nous avons également noté, comme tous les auteurs, une disparition progressive des cellules intermédiaires entre les leucoblastes et les cellules mûres. Le hiatus leucoblastique apparaît donc progressivement.

— Il est des cas où se produit une leucopénie brutale ou progressive. Un tel signe a d'autant plus de valeur qu'elle se produit loin d'un traitement par le Misulban.

— Très intéressante nous paraît devoir être notée l'ascension progressive du taux de la phosphatase alcaline leucocytaire habituellement effondrée dans la L.M.C. Une telle ascension revêtirait une grande valeur pronostique lorsqu'elle se produit en dehors de toute crise de goutte, infection ou infarctus splénique, qui sont également des causes de modifications du score de la P.A.L.

— Quant aux modifications du caryotype, elles nous paraissent beaucoup plus ressortir de considérations physiopathologiques que de moyens de diagnostic précoce de la transformation leucoblastique.

Nous allons maintenant rapidement passer en revue ces différents problèmes que posent de telles transformations. Elles peuvent s'envisager à la lumière de deux modifications principales qui sont :

— le type des leucoblastes rencontrés ;

— les modifications cytogénétiques survenant au cours de la transformation.

Les leucoblastes rencontrés ont, pendant longtemps, été considérés comme des myéloblastes. Cette origine pouvait paraître comme la conséquence logique d'une affection qui touchait primitivement la lignée granu-

locytaire. Cela avait notamment été défendu dans la théorie de la « remontée cellulaire » de Bessis.

Mais certains auteurs, et MATHÉ en particulier, avaient été frappés par le fait que certains leucoblastes apparaissaient en coloration cytologique normale comme faiblement différenciés. Certains leucoblastes avaient même des caractéristiques qui les rapprochaient des lymphoblastes.

Des études cytochimiques des leucoblastes au cours de ces épisodes de transformation paraissent confirmer ce fait en montrant qu'à côté de cas où il existe des cellules à péroxydases positives, il est de nombreux cas où cette réaction est négative.

Dans certains cas, la coloration au P.A.S. peut mettre en évidence des granulations évoquant une origine lymphoblastique.

Il est encore plus fréquent que les esterases non spécifiques permettent de rattacher ces cellules à une lignée myélo-monocytaire, donc faiblement différenciée.

Parallèlement à ces colorations cytochimiques, les modifications du caryotype paraissent intéressantes. Le chromosome Philadelphie persiste dans la moelle et dans les leucoblastes. Il s'y ajoute des modifications nouvelles, telles des aneuploïdies systématisées, qui sont habituelles au cours des leucémies aiguës.

Ainsi se trouvent réunis de nombreux arguments qui permettent de dire que la L.M.C. serait un état pré-leucémique dont l'évolution naturelle serait une leucémie aiguë.

Le fait qu'une telle transformation se soit produite parmi nos malades qui avaient eu la plus longue évolution illustrent cette hypothèse.

Aucun travail ne permet de retrouver un facteur thérapeutique particulier déclenchant : chimiothérapie ou radiothérapie.

II. — LES AUTRES ACCIDENTS TERMINAUX

Ils consistent en :

— aplasie thérapeutique
— hémorragie
— infections
— thromboses.

A. — LES APLASIES THÉRAPEUTIQUES

Elles sont certainement parmi les plus intéressantes : cinq de nos malades ont présenté un tel incident.

Pour un malade nous avons relevé que la rate disparut lors de l'aplasie et réaugmenta lors de la remontée leucocytaire.

Ceci pourrait confirmer l'origine splénique d'une partie de la population granulocytaire des L.M.C. De telles aplasies sont graves et sont dues, dans la majorité des cas, à une posologie excessive de la chimiothérapie. Il paraît prudent à la lumière de la littérature, d'arrêter le traitement lorsque les plaquettes s'abaissent au-dessous de 50 000/mm^3 ou lorsque les polynucléaires arrivent aux environs de 6 000/mm^3. Il est étonnant de voir que certaines de ces aplasies sont suivies par une rémission anormalement longue de la L.M.C. lorsqu'il y a récupération de la fonction médullaire.

Cela a conduit certains auteurs (Perreau) à arriver volontairement à des limites basses du chiffre des leucocytes et des plaquettes.

Une prudence extrême est de mise car l'on connaît l'extrême sévérité de tels incidents.

B. — Les hémorragies

Elles sont imputables :

— soit à la thrombopénie ;

— soit aux troubles de la fonction plaquettaire constants au cours des syndromes myéloprolifératifs et de la L.M.C. en particulier (J. Caen).

De tels incidents surviennent rarement de façon spontanée.

Ils sont le plus souvent provoqués par une intervention chirurgicale intempestive ou par une lésion génitale ou digestive associée.

C. — Les infections

Elles sont rares en dehors des aplasies car il semble que les polynucléaires de la L.M.C. aient gardé une fonction phagocytaire normale.

D. — Quant aux thromboses

Elles sont classiques mais tendent à devenir de plus en plus rares depuis que l'on utilise des thérapeutiques actives sur la leucocytose.

Il est frappant de constater que les seules que nous ayons rencontrées représentaient un mode de début de l'affection.

Bien entendu, ces thromboses revêtent une gravité particulière lorsqu'elles touchent le système vasculaire cérébral ou médullaire.

Elles justifient une irradiation locale, beaucoup plus qu'une intervention chirurgicale.

CONCLUSION

Le dépouillement de 48 dossiers de L.M.C. nous a montré que 60 % des complications terminales étaient représentées par la transformation leucoblastique. Celle-ci survenait chez des malades dont la médiane de survie était plus longue que celle des malades ayant fait une autre complication. Comme tous les auteurs, nous relevons une résistance à toutes les chimiothérapies de cette dernière complication. On arrive le plus souvent à une aplasie avec leucoblastose médullaire sans rémission vraie. Il est probable, comme le pensent de nombreux auteurs à l'heure actuelle, que la transformation leucoblastique est l'évolution naturelle de la L.M.C.

Quant aux autres complications, elles apparaissent comme intercurrentes dans l'évolution de l'affection. Une nous a paru grave mais intéressante d'un point de vue physiopathologique : c'est l'aplasie au Misulban.

En effet, certains auteurs (Perreau) ont relevé des survies exceptionnelles lorsque l'on arrivait à la maîtriser. Un dernier point mérite enfin de figurer dans cette conclusion : les traitements antérieurs ne semblent pas influencer sur la fréquence des transformations leucoblastiques.

Or, il semble que le Misulban soit plus facile à manier que la radiothérapie. Par ailleurs, les médianes de survie seraient plus longues avec ce traitement. Aussi est-ce une invitation à traiter les L.M.C. par cette médication plutôt que par la radiothérapie.

Vu le Président :
J. GADRAT

Vu le Doyen :
G. LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer
Toulouse le 22 juin 1970

Le Recteur
Président du Conseil de l'Université :
C. CHALIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson J.W., Pearsong et coll. — Duplication of the y chromosome during myeloblastic crisis of chronic myelocyte leukemia. *Ann. Genet.*, 1968, *11*, 135-137.
2. Bauters Francis. — La Leucémie myéloïde chronique. Problèmes atuels à propos de 107 observations. *Thèse Méd. Lille*, 1967, n° 109.
3. Bernard J — Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques. *Presse Méd.*, 1966, *74*, 1231-1232.
4. Boucser J. — La leucémie myéloïde chronique. Critères biologiques de diagnostic, évolution, traitement. *Méd. Int.*, 1969, *4*, 195-207.
5. Caen J., Z. Sinakos, Y. Sultan, H. Vainer, J. Bernard. — Les troubles du fonctionnement de plaquettes dans les leucémies myéloïdes chroniques. *Société Fr. d'hématologie*, 1966, 719-726.
6. Dubois-Ferrière H. — Etude cytologique de la transformation aiguë d'une leucémie myélocytaire chronique. *Acta Haemat.*, 1968, *39*, 249-256.
7. Foley H.T., Bennet J.M. — Combination chemotherapy in accelerated phase of chronic granulocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 1969, *123*, 166-170.
8. Garson O.M., Burgess M.A. et coll. — Cytogenetic remission in acute transformation of chronic granulocytic leukaemia. *Brit. Med. J.*, 1969, *2*, 556.
9. Hammouda F., Quaglino D. — Blastic crisis in chronic granulocytic leukaemia. Cytochemical, cytogenetic and autoradiographic studies in four cases. *Brit. Med. J.*, 1964, *5393*, 1275-1281.
10. Karanas A. and Richard T. Silver. — Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 1968, *32*, 445-459.
11. Khan M.H., Martin H. — Two ph 1 chromosomes in blastic crisis of a granulocytic leukaemia. *Acta Hemat*, 1967, *38*, 391-396.
12. Koza I., Cerny V. et coll. — Blastic crisis of chronic myelogenous leukaemia, *Neoplasma*, 1969, *16*, 417-426.
13. Krompotic E., Lewis J.P. et coll. — Chromosome aberrations in two patients with chronic granoulocytic leukemia undergoing acute transformation. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1968, *49*, 161-170.
14. Lawler S.D. — Chromosome et transformation aiguë des Leucémies myéloïdes chroniques. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1967, *7*, 529-535.
15. Lortholary P., Lejeune F. — Etude cytochimique des Leucoblastes au cours de la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique. *Presse Méd.*, 1965, *74*, 1237-1240.
16. Mathé G., Tubiana M. et coll. — Les syndromes de Leucémie aiguë (S.L.A.) apparaissant au cours de l'évolution des hématosarcomes et des leucémies chroniques (analyse clinique). *Nouv. Rev. Fr. Hemat.*, 1967, 7, 543-554.
17. Morron G.W., Pease G.L. — Terminal phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 1965, *18*, 369-374.
18. Nerhout R.C. — Chronic granulocytic leukemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1968, *115*, 66-70.
19. Perreau P., Gardais J. — La survie de la leucémie myéloïde chronique après aplasie par Misulban. *Sem Hôp.*, 1969, *45*, 964-968.
20. Tourniaire J. — Le stade ultime de l'évolution des leucémies myéloïdes. *Lyon Méd.*, 1961, *256*, 1109-1132.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

MÉTHODES ET MATÉRIEL D'ÉTUDES 13

RÉSULTATS 15

A) *Aspect général des L.M.C.* 16

B) *La transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques* 20

C) *Les autres modes de terminaison* 27

COMMENTAIRES

1) *La transformation leucoblastique des L.M.C.* 31

2) *Les autres accidents terminaux* 35

CONCLUSION 37

BIBLIOGRAPHIE 39